

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.⁶

C07D311/72

C07D311/20

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97199633.4

[43]公开日 1999 年 12 月 1 日

[11]公开号 CN 1237163A

[22]申请日 97.11.10 [21]申请号 97199633.4

[30] 优先权

[32]96.11.11 [33]EP [31]96118037.9

[86]国际申请 PCT/EP97/06227 97.11.10

[87]国际公布 WO98/21197 英 98.5.22

[85]进入国家阶段日期 99.5.11

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 M·巴克 W·邦拉斯

H·波林

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 杜京英

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 d,1- α -生育酚的制备方法

[57]摘要

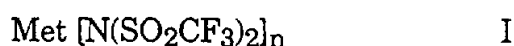
通过三甲基氢醌和异植醇的催化缩合反应制备 d, 1- α -生育酚的方法, 该方法包括在催化剂双-(三氟甲磺酰基)胺[HN(SO₂CF₃)₂]或其金属盐式 Met[N(SO₂CF₃)₂]_n(I), 其中 Met 表示选自锂, 硼, 镁, 铝, 硅, 钪, 钛, 钒, 锰, 铁, 钴, 镍, 铜, 锌, 钇, 锆, 铈, 钕, 银, 锡, 镉, 铀, 钼, 锗, 铟, 铊, 铅, 铂和金的金属原子, n 表示相应金属原子 Met 的化合价(1, 2, 3 或 4), 或者作为催化剂系的式(I)所示金属盐和强质子酸的组合存在下在有机溶剂中进行该缩合反应。本方法的产物是维生素 E 中最具活性的一种。

ISSN 1008-4274

专利文献出版社出版

权利要求书

1. 一种通过三甲基氢醌和异植醇的催化缩合反应制备 d, 1- α -生育酚的方法, 该方法包括在催化剂双-(三氟甲基磺酰基)胺 $[\text{HN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]$ 或下式所示的其金属盐,



其中

Met 表示选自下列的金属原子: 锂、硼、镁、铝、硅、钪、钛、钒、锰、铁、钴、镍、铜、锌、钇、锆、铈、钡、银、锡、镧、铈、铪、镨、钕、钐、铀和金,

n 表示相应金属原子 Met 的化合价, 它可以是 1, 2, 3 或 4, 或者作为催化剂系的式 (I) 所示金属盐和强质子酸的结合存在下在有机溶剂中进行该缩合反应。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中用作有机溶剂的是非质子性溶剂, 尤其是脂族酮或环酮、脂族酯或环酯或者芳族烃。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中所述溶剂是异丁基甲基酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯或甲苯。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的方法, 其中基于三甲基氢醌或异植醇的量, 用作催化剂的双-(三氟甲基磺酰基)胺的使用量大约是 0.08-0.3mol%, 以及式 I 所示催化剂的使用量大约是 0.5-4mol%。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法, 其中基于离析物的量, 催化剂系中式 I 所示金属盐的使用量大约是 0.1-4mol%, 质子酸的使用量大约是 0.01-0.5mol%。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的方法, 其中每 100mmol 三甲基氢醌或异植醇大约使用 25-100ml, 优选大约 40-50ml 的有机溶剂。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的方法, 其中缩合反应是在温度为大约

80-150℃，优选大约 100-140℃，尤其是在大约 105-120℃ 下进行。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项的方法，其特征在于异植醇是滴加到三甲基氢醌和催化剂于溶剂中的悬浮液内。

说明书

d, l- α -生育酚的制备方法

本发明涉及通过三甲基氢醌和异植醇的催化缩合反应制备 d, l- α -生育酚的新方法。众所周知, d, l- α -生育酚是 2, 5, 7, 8-四甲基-2-(4', 8', 12'-三甲基-三癸基)-6-色原烷醇 (α -生育酚) 的非对映体混合物, 它是维生素 E 中最有活性和工业上最重要的一种。

在催化剂或催化剂系存在下, 通过三甲基氢醌 (TMHQ) 和异植醇 (IP) 的缩合反应制备 d, l- α -生育酚的各种方法, 在文献中已经有了很多描述。这些方法可以追溯到 Karrer 等、Bergel 等及 Smith 等人的工作[分别参见瑞士化学学报 (Helv. Chim. Acta) 21, 520 及以下等等 (1938), 自然 (Nature) 142, 36 及以下等等 (1938), 科学 (Science) 88, 37 及以下等等 (1938) 和美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.) 61, 2615 及以下等等 (1939)]。Karrer 等人是在无水氯化锌 (一种 Lewis 酸) 的存在下, 用 TMHQ 和植基溴 (phytyl bromide) 合成 d, l- α -生育酚, Bergel 等和 Smith 等人也都是以 TMHQ 和植醇作为起始原料。以后几年的工作进展主要是在改进上, 例如更换了溶剂和 Lewis 酸。在 1941 年从 Karrer 等人的工作中人们开发出一种技术上令人感兴趣的方法, 即在催化剂系氯化锌/盐酸的存在下, 以 TMHQ 和 IP 的缩合反应为基础制备 d, l- α -生育酚的方法 (美国专利 2 411 969)。在后来的公开中, 例如日本专利公开 (Kokai) 54380/1985、64977/1985 和 226979/1987[分别参见化学文摘 (C. A.) 103, 123731s (1985)、C. A. 103, 104799d (1985) 和 C. A. 110, 39217r (1989)], 描述了这个在锌和氯化锌 (ZnCl_2) 及质子酸 (例如氢卤酸, 如盐酸 (HCl), 三氯乙酸, 乙酸等)、特别是作为催化剂系的 ZnCl_2/HCl 存在下的缩合反应。

在三氟化硼 (BF_3) 或其醚合物 ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) 存在下, 通过 TMHQ 和植基氯的反应制备 d, l- α -生育酚的方法可参见德国专利公开 (DOS)

960720 和 1015446 及美国专利 3 444 123 和 4 634 781。然而，三氯化硼带有腐蚀性。

在 ZnCl_2/HCl 或者催化剂系 Lewis 酸（例如 BF_3 或氯化铝（ AlCl_3 ））和盐酸存在下，用 TMHQ 与 IP 或植醇（已经用氨或胺处理过）进行缩合反应也可参见专利文献，例如 DOS 2 606 830、美国专利 4 634 781 和欧洲专利公开（EP）100471，但仍然存在腐蚀问题。

另一种用 TMHQ 和 IP 制备 d,1- α -生育酚的令人感兴趣的方法，包括使用分离出来的 TMHQ- AlCl_3 复合物（DOS 1909164）。这个方法的不同之处在于由于反应条件温和而避免了大量不希望有的副产物的生成。基于 IP 得到产率为 77% 的 d,1- α -生育酚。缺点是使用了溶剂混合物，例如二氯甲烷/硝基甲烷。

采用文献中描述的方法，在 ZnCl_2 和酸如三氯乙酸、乙酸或酸式盐如硫酸氢钠的存在下，通过 TMHQ 和 IP 反应，得到的 d,1- α -生育酚达不到所需要的纯度（大约 85%）（参见，例如 DOS 1909164）。

另一个在 TMHQ 和 IP 的缩合反应中使用 ZnCl_2 （同时加入溴）的公开在捷克和斯洛伐克专利 205952 中。

另一个方法是用质子酸预处理过的硅酸和氧化铝的混合物来有效地进行 TMHQ 和 IP 的缩合反应从而生成 d,1- α -生育酚（参见 DOS 2404621）。用这个方法得到收率 90% 的 d,1- α -生育酚；然而，缺点是需要使用过量的 IP（基于 TMHQ）。

使用离子交换剂和金属离子（ Zn^{2+} 、 Sn^{2+} 和 Sn^{4+} ），通过 TMHQ 和 IP 的缩合反应制备 d,1- α -生育酚，这个方法公开在日本化学学会通报（Bull Chem, Soc. Japan）50,2477 及以下等等（1977）。产物收率是 70-87.5%。

所有使用 ZnCl_2 和质子酸（Bronsted acid）作为催化剂系的方法都存在腐蚀问题和含锌离子废水的潜在污染等缺点。

美国专利 3459773 在中描述了 TMHQ 和 IP 的缩合反应中使用离子交换剂（Amberlyst®15）作为催化剂。然而，该方法得不到所需纯度的 d,1- α -生育酚。

根据 EP 603 695, 在离子交换剂存在下, 在液体或超临界二氧化碳中通过 TMHQ 和 IP 的缩合反应制备 d, 1- α 生育酚, 其产率大约为 85%。

DOS 2160103 和美国专利 3789086 描述了在由氯化亚铁 (II)、金属铁和氯化氢气体组成的催化剂系存在下的缩合反应。与上述使用氯化锌和盐酸的方法相比, 优点是生成的副产物较少。然而, 同样有腐蚀问题和氯化物污染等缺点。

另一个用 TMHQ 和 IP 缩合制备 d, 1- α -生育酚的令人感兴趣的方法包括使用三氟乙酸 (EP 12824)。这个方法的优点是可以很好地循环再利用酸并避免使用盐酸。缺点是三氟乙酸相对较贵并且很难得到用于生产方法的合适原料。

缩合反应中使用基于硅酸盐的多相催化剂 (粘土; 特别是沸石) 可参见 C. A. 100, 22833 (1984 年), 得到产率为 92% 的 d, 1- α -生育酚。

首次使用杂多钨酸作为 TMHQ 和 IP 缩合反应的催化剂可参见反应动力学催化通信 (React. Kinet. Catal. Lett.) 47, 59 及以下等等 (1992)。此方法是以甲苯为溶剂, 得到产率 90% 的 d, 1- α -生育酚。然而, 分离催化剂和更明确的实验细节例如异植醇的用量在这篇参考文献中并没有描述。其缺点是要使用过量的 IP (基于 TMHQ)。

可见于文献的另一个合成 d, 1- α -生育酚的方法是基于使用镧族元素的三氟甲磺酸盐 (lathanide triflate), 例如三氟甲磺酸铈。用过量 10% 的 IP, 本方法的产率是 96-98% [EP 658 552; 日本化学学会通报 (Bull. Chem. Soc. Japan) 68, 3569 及以下等等 (1995 年)]。

在载体如膨润土或蒙脱石上使用氯化铈和其他氯化物 (钇、镧等) 作为 TMHQ 和 IP 缩合反应的催化剂, 缺点是需要大量的催化剂和过量 (大约 10%) 的 IP [EP 677 522; 日本化学学会通报 (Bull. Chem. Soc. Japan) 69, 137 及以下等等 (1996)]。

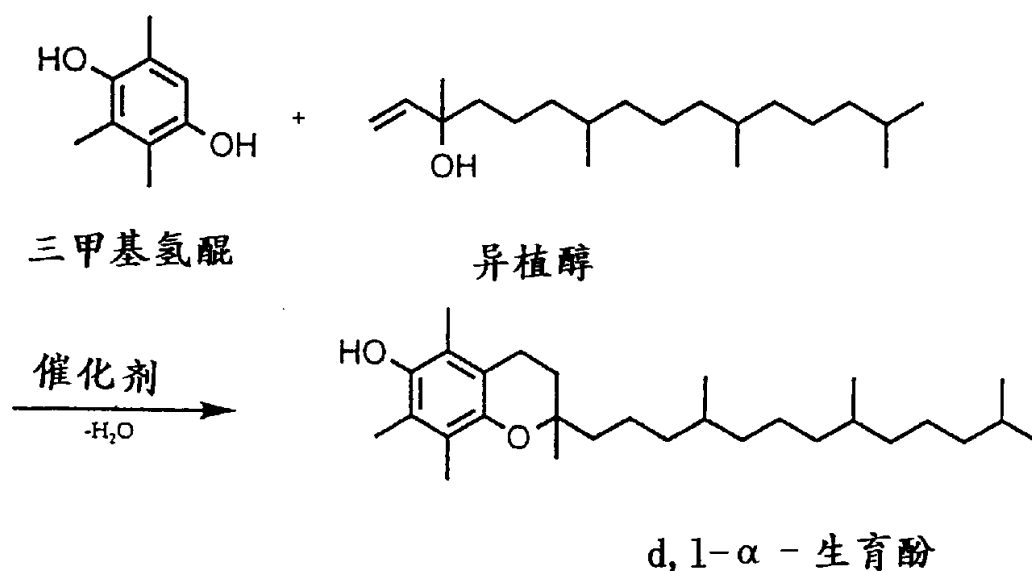
根据 EP 694 544, 在乙酸异丙酯中用 ZnCl_2/HCl 催化 TMHQ 和 IP 的缩合反应, 得到产率 98.6%、纯度 98.6% 的 d, 1- α -生育酚。这个方法的缺点除了含锌离子废水的污染以外, 还有较大的“催化剂用量” (例

如制备 67g 产物需要 23.3g ZnCl_2) 以及需要使用过量的异植醇。

从上述说明中可以明显看出上述已知的方法有很多缺点。例如，所有方法都存在腐蚀问题，当使用三氯化硼时，三氯化硼加合物还存在毒性问题，当使用铁或锌时，铁或锌离子的废水污染在现在是不可接受的。尤其严重的问题是，在一些方法中生成不希望有的副产物，例如植基甲苯和氯代植醇。

本发明的目标是提供一种通过三甲基氢醌和异植醇的缩合反应制备 d, 1- α -生育酚的方法，本方法是在没有上述已知方法缺点的催化剂的存在下进行的。在这一点上，使用的催化剂必须没有腐蚀作用，无毒，不污染环境并尽可能选择性地催化所需要的反应以及高收率。而且，催化剂仅使用催化量就应表现出其活性，催化剂还应该易于分离并可再重复使用几次。

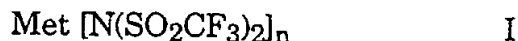
在本发明的范围内，这个目标是通过在一种特殊的胺催化剂存在下，在有机溶剂中用三甲基氢醌与异植醇进行缩合反应来实现的。这个缩合反应是根据下面按常规表示的反应图式进行的：



其中催化剂是一种特殊的胺催化剂，其特性将在下面进行更详细的说明。并且，这个缩合反应是在有机溶剂中进行的。

根据本发明通过三甲基氢醌和异植醇的催化缩合反应制备 d, 1- α -生育酚的方法，包括在催化剂双-(三氟甲磺酰基)胺 $[\text{HN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]$

或下式所示的其金属盐,



其中

Met 表示选自下列的金属原子：锂、硼、镁、铝、硅、铈、钛、钒、
锰、铁、钴、镍、铜、锌、钇、锆、铪、钼、银、锡、镧、铈、
钕、镨、钬、镱、铟、铊、铀和金

n 表示相应金属原子 Met 的化合价 (1, 2, 3 或 4),

或者作为催化剂系的式 (I) 所示金属盐和强质子酸结合的存在下在有机溶剂中进行缩合反应。

双-(三氟甲基磺酰基)胺和一些式(I)所示的金属盐都是已知的化合物[参见,例如 EP 364 340, 日本专利公开(Kokai)246 338/1995, DOS 19533711, 合成通信(Synlett)1996, 171-172, 合成通信(Synlett)1996, 265-266, 化学通信(Chem. Lett.)1995, 307-308 及另一些本领域的参考文献]。那些还不为人所知的式I所示金属盐可以根据本身已知的方法制备,即类似于已知方法用相应的金属乙酸盐、氧化物、氢氧化物和醇化物制备。对于双-(三氟甲基磺酰基)胺的铝盐和锌盐(分子式分别是 $\text{Al}[\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]_3$ 和 $\text{Zn}[\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]_2$ 来说,制备这些盐可以用相应的烷基金属或氢化二烷基金属,例如分别从二乙基锌、三乙基铝或氢化二异丁基铝制备。

双-(三氟甲基磺酰基)胺的金属盐可以以单体或聚合的形式存在, 因此, 这就意味着式 I 包括所有这些形式。而且, 这些催化剂可以以分离出来的形式使用或者原地制备。

催化剂系中的 Bronsted 酸是这种类型的无机酸或有机酸。Bronsted 酸的实例是硫酸、磷酸和对甲苯磺酸。

在本发明范围内使用的溶剂是非质子性溶剂，尤其是脂族酮和环酮，例如，分别可以是异丁基甲基酮和二乙基酮及环戊酮和异佛尔酮；

0511

而且, 通常使用大约等摩尔量的三甲基氢醌和异植醇两种离析物。基于离析物(三甲基氢醌或异植醇)的量, 催化剂的量对双-(三氟甲基磺酰基)胺来说一般大约是 0.08-0.3mol%, 对式 I 所示的金属盐来说一般大约是 0.5-4mol%。若使用的是催化剂系(式 I 所示金属盐和强 Bronsted 酸联合使用), 基于离析物的量, 金属盐的量一般大约是 0.1-4mol%, Bronsted 酸的量一般大约是 0.01-0.5mol%。

根据本发明的方法，可以以非常简单的方式通过向三甲基氢醌和催化剂于溶剂的悬浮液中滴加异植醇来完成。异植醇滴加的速率并不是关键。异植醇一般滴加 0.5-5 小时。在异植醇的滴加结束并经过适当的后续反应时间之后，通过有机化学中的常规方法进行后处理。

在本发明的方法中，使用的催化剂的优点除了 d, l- α -生育酚的产率高以外，还有避免了腐蚀，避免了重金属离子的废水污染，高选择性及易于从未反应的三甲基氢醌中分离等优点。

下面的实施例是对本发明的方法进行说明:

氮气保护下，在装有进气管、搅拌器、温度计、水分离器和加料装置的 500ml 四口圆底烧瓶中，将 31.4g (200mmol) 三甲基氢醌 (TMHQ;

97%) 悬浮分散在 100ml 回流甲苯中。用 0.7ml 的 1.37g 双-(三氟甲基磺酰基)胺在 10ml 甲苯中的溶液(大约含催化剂 84mg)处理悬浮液。随后在 140℃(油浴温度)以 2.4ml/分钟的速度(加料时间=30 分钟)向此悬浮液中加入 73.02ml(200mmol)的异植醇(IP; 96%)。然后,把所得的混合物在 140℃(油浴温度)继续回流 30 分钟。在反应中 TMHQ 进入溶液,反应混合物内部温度从 110℃升至 120℃。反应结束后得到暗棕色溶液。在冷却至室温后把反应溶液转移到一个 1 升圆底烧瓶中,在 50℃和 20 毫巴(2kPa)下减压浓缩。

用这种方法得到 90%理论产率的 d, 1- α -生育酚。

实施例 2-36

根据实施例 1 中描述的方法,在双-(三氟甲基磺酰基)胺或式 I 所示的其金属盐的存在下,用等摩尔量的 TMHQ 和 IP 彼此缩合制备 d, 1- α -生育酚。各自不同的操作细节及结果列如下表中,其中在每个实施例中催化剂以其化学式表示:

表

实施例号	催化剂	催化剂的量	mmol TMHQ/IP	溶剂	溶剂的量	d, l- α - 生育酚 产率
2	HN(SO ₂ CF ₃) ₂	1.37 g	200	异丁基甲基酮	100 ml	92.5%
3	"	"	"	乙酸异丙酯	"	91.7%
4	"	"	"	乙酸乙酯	"	87.2%
5	Mg[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₂	1.17 g	100	甲苯	45 ml	92.6%
6	"	1.25 g	"	异丁基甲基酮	"	75%
7	Al[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	1.73 g	"	甲苯	"	78%
8	"	0.56 g	"	"	"	89%
9	Sc[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	0.27 g	"	"	"	86.6%
10	V[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	1.78 g	"	"	"	76.3%
11	Mn[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₂	1.23 g	"	"	"	92.5%

12	"	"	"	异丁基甲基酮	"	87.9%
13	"	"	"	乙酸异丙酯	"	77.1%
14	Fe[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₂	0.31-1.23 g	"	甲苯	"	86.2-91.6%
15	Fe[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	1.79 g	"	"	"	85.5%
16	Co[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₂	1.24 g	"	"	"	87.2%
17	Ni[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₂	1.25 g	"	"	"	91.3%
18	Cu[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₂	0.05 g	"	"	"	86%
19	Zn[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₂	0.07-1.25 g	"	"	"	86-93%
20	"	1.24 g	"	异丁基甲基酮	"	90%
21	Y[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	0.45 g	"	甲苯	"	89.5%
22	Pd[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₂	1.34 g	"	"	"	80%
23	AgN(SO ₂ CF ₃) ₂	1.34 g	"	"	"	82%
24	Sn[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₂	1.36 g	"	"	"	84.8%
25	La[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	1.96 g	"	"	"	91.1%

26	"	2.00 g	"	异丁基甲基酮	"	92.6%
27	"	"	"	乙酸异丙酯	"	90.3%
28	Ce[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₄	1.96 g	"	甲苯	"	90.2%
29	Nd[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	1.97 g	"	"	"	89.5%
30	Pr[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	1.96 g	"	"	"	92.8%
31	Eu[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	1.99 g	"	"	"	82.7%
32	Dy[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	2.00 g	"	"	"	87.5%
33	Yb[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	2.03 g	"	"	"	88.6%
34	Hf[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₄	2.60 g	"	"	"	77.5%
35	B[N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₃	1.00 g	200	"	100 ml	88.4%
36	Rh ₂ [N(SO ₂ CF ₃) ₂] ₄	1.2 g	"	"	"	88.4%

实施例 37

氩气保护下，在装有进气管、搅拌器、温度计、水分离器和加料装置的 500ml 四口圆底烧瓶中，将 31.8g (200mmol) TMHQ (98.5%) 悬浮分散在 90ml 回流甲苯中。用 1.15g 双-(三氟甲基磺酰基)氨基锂盐和 80mg 对甲苯磺酸处理悬浮液。其它的操作按照实施例 1 中所描述的方法进行。

用这种方法得到 92%理论产率的 d, l- α -生育酚。